

Нейротрофический фактор пигментного эпителия в стекловидном теле у больных пролиферативной диабетической ретинопатией

А. А. Путиенко, д-р мед. наук, Элхадж Эмхамед Али, асп

ДУ «Институт глазных болезней и тканевой терапии им. В. П. Филатова НАМН Украины»; Одесса (Украина)

E-mail: alputienko@yandex.ru

Ключові слова: проліферативна діабетична ретинопатія, пігментний фактор епітеліального походження, електрофізіологічні методи дослідження

Ключові слова: проліферативна діабетична ретинопатія, пігментний фактор епітеліального походження, електрофізіологічні методи дослідження

Мета: вивчити наявність взаємозв'язку між рівнем PEDF у вітреальному вмісті і клінічними факторами, що характеризують функціональну активність сітківки у хворих на проліферативну діабетичну ретинопатію (ПДРП) після інтравітреальних втручань.

Матеріали. У 70 хворих (70 очей) на ПДРП вивчено рівень PEDF в склоподібному тілі методом твердофазного імуноферментного аналізу із використанням набору реагентів для його кількісного визначення.

Результати. Середній вміст PEDF склав $3,26 \text{ SD } (1,57) \text{ нг / мл}$, у хворих з гемофтальмом був достовірно вище, ніж у хворих з тракційним відшаруванням макули ($t = 2,35, p = 0,022$). Чим нижче був рівень PEDF в склоподібному тілі (нижче значення медіани — $3,12 \text{ нг/мл}$), тим більшою мірою була виражена ішемія сітківки, що підтверджувалося електрофізіологічними методами дослідження, а саме, показниками осциляторних потенціалів. Були визначено, що при низькому рівні PEDF в тканинах ока розвиваються нейродистрофічні процеси сітківки, при цьому більшою мірою страждають біполярні, амакринові клітини і клітини Мюллера.

Заключення. Показники фотопічної та ритмічної ЕРГ, а також осциляторних потенціалів певною мірою відображають вміст PEDF в тканинах ока і можуть бути використані в подальших дослідженнях для вивчення ролі цього чинника у патологічних процесах в оці.

Введение. Диабетическая ретинопатия (ДРП) является одной из основных причин слепоты в мире, по данным ВОЗ, количество пациентов с этой патологией только в США в 2050 году возрастет до 3,4 млн. человек [6]. В Украине за последние десятилетия распространенность ДРП постоянно растет, если в 1975 г. она составляла 1,2 случая на 10 тыс. населения, в 2000 году — 15,2 случая, то в 2010 уже 19,5 случая на 10 тыс. населения [2].

Одним из ведущих патогенетических механизмов ангиогенеза и пролиферации в полости глаза у больных сахарным диабетом (СД), приводящим к развитию гемофтальма, формированию эпиретинальных мембран и в дальнейшем к развитию тракционной отслойки сетчатки, является ишемия.

Потенциальным ингибитором ангиогенеза, обладающим выраженной противовоспалительной активностью, является пигментный фактор эпителиального происхождения (PEDF). Низкий уровень этого соединения ведет к резкому повышению уровня фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) и фактора некроза опухоли- α . Снижение уровня PEDF связано с активацией воспаления и повышением сосудистой проницаемости [8,15].

PEDF поддерживает жизнеспособность клеток в культуре ретинальных нейронов за счет уменьшения апоптоза, вызванного перекисью водорода и реактивного кислорода [5,7]. Этот нейротрофи-

ческий фактор поддерживает выживание фоторецепторов после их повреждения, связанного с потерей пигментного эпителия, и после воздействия повреждающих уровней освещенности [9,12].

Известно, что уровень PEDF в крови у больных СД постепенно снижается по мере прогрессирования ДРП, при этом у больных ПДРП он достоверно ниже, чем у пациентов с непролиферативной ДРП. Уровень PEDF в крови до и после витректоми у больных ПДРП не отличается, при этом уровень VEGF падает [10].

В единичных исследованиях показано, что уровень PEDF в стекловидном теле у больных ПДРП достоверно выше, чем у больных с макулярными разрывами и регматогенной отслойкой сетчатки [4,11].

При этом в литературе практически отсутствуют данные об уровне этого фактора в стекловидном теле в зависимости от степени развития пролиферативного процесса в полости глаза у больных ПДРП. Эти данные могут внести существенный вклад в понимание развития нейродистрофических процессов сетчатки у больных с этой патологией.

Цель исследования: изучить наличие зависимости между уровнем PEDF в витреальном содержи-

мом и рядом клинических факторов, характеризующих функциональную активность сетчатки у больных ПДРП после интравитреальных вмешательств.

Материал и методы исследования

Было обследовано 70 больных (70 глаз) ПДРП, которым выполнялись интравитреальные вмешательства, давшие положительный анатомический результат в среднем спустя 2 месяца после операции. Мужчин было 32, женщин — 38. Средний возраст составил 55,7 SD (12,7) года. Диабет I типа был отмечен в 12 случаях (17,1 %), II типа в 58 (82,9 %). Длительность диабета составила в среднем 18 SD (7,4) лет. В стадии компенсации, которую оценивали по суточному колебанию уровня глюкозы в крови, наличию или отсутствию глюкозы и белка в моче было 50 пациентов (71,4 %), в стадии субкомпенсации — 20 (28,6 %). Гипертонической болезнью страдали 18 больных (31,4 %). Длительность пролиферативного процесса колебалась от 10 до 32 месяцев и составила в среднем 17,2 SD (5,8) месяца. Панретинальная лазерная коагуляция предварительно выполнялась на 62 глазах (88,6 %). Уровень ВГД колебался в пределах нормы на всех глазах. На 35 глазах (50,0 %) витрэктомия была выполнена по поводу гемофтальма без эпиретинальной ткани, на 28 глазах (40,0 %) в связи с частичным или тотальным гемофтальмом с наличием тракционной отслойки макулы, на 7 глазах (10,0 %) по поводу тракционно-регатогенной отслойки сетчатки. Интравитреальные вмешательства выполнялись калибром 23G следующим образом: после выполнения субтотальной витрэктомии, эпиретинальные мембраны удалялись максимально, при необходимости, для расправления сетчатки в полость глаза вводили стерильный воздух, выполняли панретинальную эндодиодную лазерную коагуляцию и эндокоагуляцию разрывов сетчатки. В качестве тампонирующего агента витреальной полости использовали 10 % или 20 % газовой-воздушной смеси перфторпропана — 62 глаза (88,6 %) или стерильный воздух — 8 глаз (11,4 %).

Исходная острота зрения (ОЗ) у больных с гемофтальмом распределялась от светоощущения до 0,05 и в большинстве случаев — 27 глаз (77,1 %) составляла 0,01. У пациентов с тракционной отслойкой макулы — также от светоощущения до 0,25 с преобладанием 0,01-0,03—20 глаз (71,4 %). У больных с тракционно-регатогенной отслойкой сетчатки — от светоощущения до 0,35.

Электрофизиологические исследования проводили на аппарате «Ретискан» фирмы Roland Consult (Германия) согласно стандартам ISCEV [13]. У пациентов изучали электроретинограмму (ЭРГ) на слабую вспышку после темновой адаптации — скотопическая ЭРГ (палочковый ответ); простой колбочковый ответ после световой адаптации — фотопическая ЭРГ; в условиях световой адаптации осцилляторные потенциалы (ОП); фликер-ответ — ЭРГ на стимулы, предъявляемые с частотой 30 Гц (ритмическая ЭРГ), и стандартную комбинированную ЭРГ (максимальный ответ в темно-адаптированном глазу) [3].

Уровень PEDF определяли в витреальном содержимом, которое получали на первом этапе витрэктомии при закрытой ирригации, набирая в контейнер 0,2–0,3 мл материала для исследования. Полученные образцы хранили при температуре -20°C до проведения исследования. Определение уровня PEDF проводили методом твердофазного иммуноферментного анализа с использованием набора реагентов для его ко-

личественного определения (производитель R&D SYSTEMS, США) согласно прилагаемой инструкции. Оценку результатов осуществляли фотометрически на микропланшетном иммуноферментном анализаторе Stat Fax 2100.

Статистическую обработку осуществляли с помощью пакета прикладных программ STATISTICA — версия 7.0. Сравнения проводили с использованием коэффициента Стьюдента (t) и непараметрического критерия χ^2 . Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимали равным 0,05.

Результаты и их обсуждение

Уровень PEDF в витреальном содержимом у больных ПДРП составил 3,26 нг/мл со стандартным отклонением 1,57. Данные распределялись от 0,94 до 7,57 нг/мл. Медиана — 3,12 нг/мл.

Изучение уровня PEDF в витреальном содержимом у больных с I и II типами СД достоверных отличий не выявило. Так, у пациентов с I типом уровень PEDF составил 3,84 нг/мл, а со II типом — 3,13 нг/мл, $t=1,43$, $p=0,156$. Содержание PEDF достоверно не отличалось и в зависимости от наличия или отсутствия гипертонической болезни — 3,18 и 3,47 нг/мл $t=0,68$, $p=0,501$, соответственно. У пациентов с длительностью СД более 15 лет уровень PEDF в витреальном содержимом составил 2,73 нг/мл против 3,46 нг/мл у больных с СД менее 15 лет ($t=1,78$, $p=0,079$), что свидетельствует о четкой тенденции к более низкому содержанию этого соединения у пациентов с более длительным течением СД. При этом изучение уровня PEDF в зависимости от длительности пролиферативного процесса показало, что у больных с пролиферативными изменениями длительностью свыше 18 месяцев уровень PEDF достоверно ниже и составляет 2,73 нг/мл против 3,57 нг/мл у больных с пролиферативным процессом в полости глаза в течение 18 месяцев и меньше $t=2,23$, $p=0,029$. Исследование содержания PEDF в зависимости от степени компенсации сахарного диабета свидетельствовало о достоверно более низком содержании этого вещества у больных с субкомпенсированным СД — 2,79 нг/мл, по сравнению с пациентами в стадии компенсации СД — 3,53 нг/мл, ($t=2,07$, $p=0,042$). Причем выполнение панретинальной лазерной коагуляции достоверно не влияло на содержание этого соединения в витреальной полости $t=1,21$, $p=0,28$.

Изучение уровня PEDF в витреальном содержимом у больных ПДРП с гемофтальмом, тракционной отслойкой макулы и тракционно-регатогенной отслойкой сетчатки показало, что у больных только с гемофтальмом уровень PEDF составляет 3,75 нг/мл, у пациентов с тракционной отслойкой макулы — 2,83 нг/мл, у пациентов с тракционно-регатогенной отслойкой сетчатки — 2,47 нг/мл. Достоверных отличий в содержании этого соединения в стекловидном теле при тракционной отслойке макулы и тракционно-регатогенной отслойке

сетчатки обнаружено не было ($t=0,59$, $p=0,56$). При этом содержание PEDF у больных с гемофтальмом достоверно превышало таковое как у больных с тракционной отслойкой сетчатки ($t=2,35$, $p=0,022$), так и с тракционно-регатогенной отслойкой сетчатки ($t=2,02$, $p=0,049$).

Таким образом, по мере развития пролиферативных изменений уровень PEDF в витреальной полости снижается, что может приводить к развитию нейродистрофических процессов в сетчатке. Полученные данные согласуются с данными Yokoi M. и соавторов, которые обнаружили, что у больных с гемофтальмом уровень PEDF в стекловидном теле достоверно выше, чем у больных без гемофтальма. Так же как и в нашем исследовании, они не обнаружили связи между уровнем PEDF в стекловидном теле в зависимости от выполнения

в полном или в не полном объеме панретинальной лазерной коагуляции в предоперационном периоде [14]. Abu El-Asrar M. и соавторы отмечают, что у больных с активной ПДРП, которым выполняются интравитреальные вмешательства, уровень PEDF достоверно превышает таковой у больных с неактивной ПДРП, при этом они не обнаружили достоверных отличий в уровне PEDF у больных только с гемофтальмом без эпиретинальной ткани и пациентов с тракционной отслойкой сетчатки [4].

Результаты изучения взаимосвязи между рядом электрофизиологических показателей, характеризующих степень нейродегенеративных изменений сетчатки у больных ПДРП, которым выполнялись интравитреальные вмешательства, и уровнем PEDF в стекловидном теле представлены в таблицах 1, 2 и 3.

Таблица 1. Показатели фотопической (колбочковой) и скотопической (палочковой) ЭРГ у больных ПДРП относительно медианы (3,12 нг/мл) уровня PEDF в стекловидном теле M (SD)

Уровень PEDF в стекловидном теле, нг/мл	Фотопическая ЭРГ				Скотопическая ЭРГ	
	Латентность волны «а», мс	Амплитуда волны «а», мкВ	Латентность волны «в», мс	Амплитуда волны «в», мкВ	Латентность волны «в», мс	Амплитуда волны «в», мкВ
≤ 3,12, n=36	26,47 (8,50)	12,59 (9,22)	49,11 (11,48)	24,22 (8,56)	67,50 (15,33)	27,67 (20,12)
> 3,12, N=34	23,85 (7,78)	15,21 (9,27)	43,85 (9,35)	29,65 (10,14)	62,68 (19,07)	34,52 (24,11)
Достоверность отличия	t = 1,34, p = 0,19	t = 1,23, p = 0,22	t = 2,09, p = 0,04	t = 2,43, p = 0,02	t = 1,16, p = 0,25	t = 1,29, p = 0,20

Таблица 2. Показатели ритмической ЭРГ (30Hz Flicker) и осцилляторных потенциалов у больных ПДРП относительно медианы (3,12 нг/мл) уровня PEDF в стекловидном теле M (SD)

Уровень PEDF в стекловидном теле, нг/мл	Ритмическая ЭРГ (30Hz Flicker)		Осцилляторные потенциалы (ОП)		
	Латентность зубца P1, мс	Амплитуда зубца P1, мкВ	Латентность негативного N2 пика, мс	Латентность позитивного P2 пика, мс	Амплитуда N2-P2 ОП, мкВ
≤ 3,12, n=36	59,36 (15,62)	23,09 (12,66)	26,5 (7,77)	31,22 (9,41)	6,44 (2,94)
> 3,12, N=34	50,97 (13,29)	30,86 (16,97)	23,09 (5,71)	27,06 (6,36)	8,19 (3,71)
Достоверность отличия	t = 2,41, p = 0,019	t = 2,18, p = 0,033	t = 2,08, p = 0,041	t = 2,16, p = 0,035	t = 2,19, p = 0,032

Таблица 3. Показатели стандартной комбинированной ЭРГ у больных ПДРП относительно медианы (3,12 нг/мл) уровня PEDF в стекловидном теле M (SD).

Уровень PEDF в стекловидном теле, нг/мл	Показатели стандартной комбинированной ЭРГ				
	латентность волны а, мс	амплитуда волны а, мкВ	латентность волны в, мс	амплитуда волны в, мкВ	коэффициент b/a
≤ 3,12, n=36	29,44 (6,72)	40,54 (27,91)	61,11 (11,64)	77,92 (65,22)	1,51 (0,46)
> 3,12, N=34	26,65 (6,40)	52,19 (31,16)	53,53 (14,99)	106,26 (73,28)	1,69 (0,52)
Достоверность отличия	t = 1,78, p = 0,080	t = 1,64, p = 0,107	t = 2,35, p = 0,022	t = 1,71, p = 0,092	t = 1,57, p = 0,121

Как видно из представленных в таблицах данных, у пациентов с ПДРП, которым выполнялись интравитреальные вмешательства, показатели фотопической ЭРГ по латентности и амплитуде как волны «а», так и волны «b» снижены вдвое по отношению к нижней границе диапазона нормы. Достоверных отличий относительно значений медианы (3,12 нг/мл) уровня PEDF в стекловидном теле у этих больных по латентности и амплитуде волны «а» отмечено не было. Изучение показателей волны «b» фотопической ЭРГ свидетельствовало о достоверно более высоких значениях латентности и низких значениях амплитуды у больных с содержанием PEDF в стекловидном теле ниже 3,12 нг/мл.

Исследование скотопической ЭРГ выявило снижение амплитуды волны «b» в 3 раза при относительно нормальных показателях латентности. Достоверных отличий показателей скотопической ЭРГ в зависимости от уровня PEDF в стекловидном теле не отмечено, возможно это связано с выраженным разбросом величин показателя и недостаточным количеством наблюдений.

Полученные данные свидетельствуют о том, что более низкий уровень PEDF в стекловидном теле в основном отражается на биоэлектрической активности средних слоев сетчатки (биполярных клеток). Учитывая показатели волны «b» фотопической ЭРГ, можно в определенной степени судить о содержании PEDF в стекловидном теле у больных ПДРП.

Изучение показателей ритмической ЭРГ, отражающей функции колбочковой системы сетчатки, свидетельствовало о достоверно более низкой амплитуде и достоверно более высоких показателях латентности у больных с содержанием PEDF в стекловидном теле ниже медианы 3,12 нг/мл. Эти данные говорят о том, что чем ниже уровень PEDF в стекловидном теле, тем выше уровень дистрофических процессов в макулярной области.

Наибольший интерес представляет оценка осцилляторных потенциалов (табл. 3), которые представляют собой серию низкоамплитудных высокочастотных волн, генерируемых биполярными клетками, особенно амакриновыми, и отражают взаимодействие клеточных элементов внутренних и средних слоев сетчатки, являясь основным индикатором ишемических процессов в сетчатке. Полученные данные говорят о выраженном увеличении латентности как негативного, так и позитивного пиков — в 5 раз выше нормы и снижении амплитуды N2-P2 в 7 раз. Это свидетельствует о том, что у пациентов с ПДРП, которым были выполнены интравитреальные вмешательства с положительным анатомическим результатом, сохраняется достаточно выраженная ишемия сетчатки. В случаях с содержанием PEDF ниже 3,12 нг/мл латентность обоих пиков была достоверно выше, а амплитуда ОП — достоверно ниже, что свидетельствует о важ-

ной антиишемической роли PEDF. Большинство исследований, посвященных оценке ОП у больных СД, описывают изменения этого показателя у больных без ДРП или с начальными стадиями ДРП как индикатор первых признаков ишемии внутренних слоев сетчатки [1]. По мере прогрессирования ДРП увеличивается латентность и снижается амплитуда ОП, наиболее выражены эти изменения у больных с далекозашедшими стадиями ПДРП [3]. В данной работе приведена оценка ОП после интравитреальных вмешательств в связи с исходным уровнем PEDF в стекловидном теле.

Необходимо также подчеркнуть, что по показателям ритмической ЭРГ и ОП можно в определенной степени судить о содержании PEDF в стекловидном теле у больных ПДРП.

Изучение данных стандартной ЭРГ у пациентов с ПДРП, которым были выполнены интравитреальные вмешательства, показало увеличение латентности как волны «а» так и волны «b», при этом латентность волны «b» была увеличена в большей степени. Также было отмечено выраженное снижение амплитуды обеих волн относительно нормы: в 3,5 раза — волна «а» и в 4 раза — волна «b». Коэффициент b/a в среднем сохранялся в пределах нормы. Необходимо отметить, что изучение данных ЭРГ относительно уровня PEDF в стекловидном теле выявило достоверно более высокую латентность волны «b» при содержании PEDF в стекловидном теле ниже 3,12 нг/мл. Остальные показатели достоверно не отличались в зависимости от уровня PEDF в стекловидном теле. Таким образом, при более низком уровне PEDF в стекловидном теле в большей степени страдает латентность волны «b» стандартной ЭРГ, что свидетельствует о низкой функциональной активности биполярных клеток и клеток Мюллера. Эти данные коррелируют с показателями фотопической ЭРГ данного исследования.

Динамика остроты зрения после интравитреальных вмешательств у больных ПДРП свидетельствовала о достоверном ее улучшении, количество глаз с ОЗ до 0,09 снизилось с 56 до 26 ($\chi^2=28,15$, $p=0,000$). При этом у пациентов с гемофтальмом ОЗ была достоверно выше и составила 0,32 (0,24) против 0,1 (0,13) у больных с тракционной отслойкой макулы ($t=4,45$, $p=0,001$). Также отмечена достоверно более высокая ОЗ у больных с гемофтальмом — 0,32 (0,24) по сравнению с пациентами с тракционно-регрессивной отслойкой сетчатки — 0,12 (0,07) ($t=2,25$, $p=0,030$).

У больных с ОЗ 0,01-0,09 уровень PEDF в стекловидном теле составил 2,89 (1,48) нг/мл, с ОЗ 0,1-0,25-3,20 (1,43) нг/мл и ОЗ 0,3-1,0-4,04 (1,94) нг/мл. Статистическое сравнение позволило заключить, что уровень PEDF в стекловидном теле у больных с ОЗ 0,3-1,0 был достоверно выше чем у больных с ОЗ 0,01-0,09 ($t=2,24$, $p=0,030$). Достоверных отли-

чий в уровне PEDF в стекловидном теле у больных с ОЗ 0,3-1,0 и 0,1-0,25 отмечено не было ($t=0,75$, $p=0,457$). Содержание этого соединения также достоверно не отличалось у больных с ОЗ 0,1-0,25 и 0,01-0,09 ($t=1,66$, $p=0,105$). Таким образом, низкое содержание PEDF в тканях глаза, которое является одной из ведущих причин развития нейродегенеративных процессов в сетчатке, приводит к достоверно более низким функциональным результатам интравитреальных вмешательств у больных ПДРП.

Проведенные исследования позволяют заключить, что прогрессирование пролиферативных изменений в полости глаза вплоть до развития тракционной отслойки сетчатки сопровождается достоверным снижением уровня PEDF в стекловид-

ном теле у больных ПДРП. Чем ниже уровень PEDF в стекловидном теле, тем в большей степени выражена ишемия сетчатки, что подтверждается электрофизиологическими методами исследования, а именно, показателями осцилляторных потенциалов. При низком уровне PEDF в тканях глаза развиваются нейродегенеративные процессы в сетчатке, при этом в большей степени страдают биполярные клетки, амакриновые клетки и клетки Мюллера.

Показатели фотопической и ритмической ЭРГ, а также осцилляторных потенциалов в определенной степени отражают содержание PEDF в тканях глаза и могут быть использованы в дальнейших исследованиях для выяснения роли этого фактора в патологических процессах в глазу.

Литература

1. **Колчин А. А.** Электроретинография в оценке функции ганглиозных клеток сетчатки у больных диабетом без ретинопатии // А. А. Колчин, М. В. Зуева, И. В. Цапченко // Актуальные проблемы офтальмологии. — 2013. — № 3. — С. 34–39.
2. **Мартопляс К. В.** Распространенность диабетической ретинопатии среди населения Украины на протяжении последнего десятилетия / К. В. Мартопляс, В. В. Мирненко // Тези науково-практич. конф. офтальмол. з міжнар. участю, присвяч. 75 річчю з дня заснування Інституту ім. В. П. Філатова «Філатовські читання», 26–27 травня, Одеса. — 2011. — С.336–337.
3. **Шамшинова А. М.** Электроретинография в офтальмологии / М.: Медика, 2009. — 304 с.
4. **Abu El-Asrar M.** Expression of apoptosis markers in the retinas of human subjects with diabetes / M. Abu El-Asrar, L. Dralands, L. Missotten // Investigative Ophthalmology and Visual Science. — 2004. — V. 45. — № 8. — P.2760–2766.
5. **Cao W.** Pigment epithelium-derived factor protects cultured retinal neurons against hydrogen peroxide-induced cell death. / W. Cao, J. Tombran-Tink, W. Chen. // J Neurosci Res. — 1999. — V.15. — № 57 (6). — P.789–800.
6. **Congdon N.** Eye Diseases Prevalence Research Group et al. Causes and prevalence of visual impairment among adults in the United States. / N. Congdon, B. O'Colmain, C. C. Klaver. // Arch Ophthalmol. — 2004. — № 122. — P.477–485.
7. **Elahy M.** Mechanisms of PEDF-mediated protection against reactive oxygen species damage in diabetic retinopathy and neuropathy. / M. Elahy, S. Baidur-Hudson, V. F. Cruzat // J Endocrinol. — 2014. — V. 222. — № 3. — P.129–139.
8. **Filleur S.** Characterization of PEDF: a multi-functional serpin family protein. / S. Filleur, T. Nelius, W. de Riese. // J Cell Biochem. — 2009. — V. 1. — № 106(5). — P.123–129.
9. **Jablonski M. M.** Pigment epithelium-derived factor supports normal Muller cell development and glutamine synthetase expression after removal of the retinal pigment epithelium / M. M. Jablonski, J. Tombran-Tink, D. A. Mrazek // Glia. — 2001. — V. 35. — № 1. — P.14–25.
10. **Li S.** Angiogenesis-related cytokines in serum of proliferative diabetic retinopathy patients before and after vitrectomy / Li S., Fu X. A., Zhou X. F. // Int. J. Ophthalmol. — 2012. — V.5. — № 6. — P.726–730.
11. **Ogata N.** Unbalanced vitreous levels of pigment epithelium-derived factor and vascular endothelial growth factor in diabetic retinopathy / N. Ogata, M. Nishikawa, T. Nishimura // Am J Ophthalmol. — 2002. — V.134 — № 3. — P.348–353.
12. **Pang I. H.** Pigment epithelium-derived factor protects retinal ganglion cells / I. H. Pang, H. Zeng, D. L. Fleenor // BMC Neurosci. — 2007. — P.8–11.
13. **Wu de Zheng, Liu Yan.** Atlas of Testing and Clinical Application for ROLAND Electrophysiological Instruments // Beijing Science and Technology Press, 2006. — P.174.
14. **Yokoi M.** Positive association of pigment epithelium-derived factor with total antioxidant capacity in the vitreous fluid of patients with proliferative diabetic retinopathy // M. Yokoi S. Yamagishi, A. Saito // Br J Ophthalmol. — 2007. — Jul; 91(7). — P.885–887
15. **Zheng B.** Correlation between ficolin-3 and vascular endothelial growth factor-to-pigment epithelium-derived factor ratio in the vitreous of eyes with proliferative diabetic retinopathy / B. Zheng, T. Li, H. Chen. // Am J Ophthalmol. — 2011. — V.152. — № 6. — P.1039–1043.

Поступила 10.02.2016